

Stolling en antistolling

Citation for published version (APA):

Hemker, H. C. (1978). Stolling en antistolling: Het onderzoek in Leiden en Maastricht. *TNO project*, 78(6), 242-245.

Document status and date:

Published: 01/01/1978

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

H. C. HEMKER

Stolling en antistolling – het onderzoek in Leiden en Maastricht

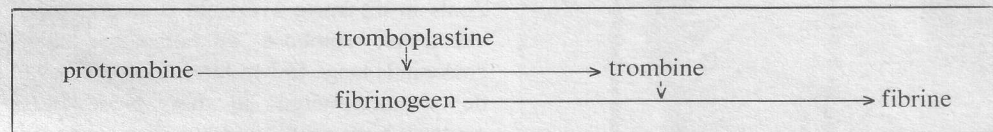
De Nederlandse trombosediensten zijn uniek in de wereld. In het grootste deel van het land krijgen patiënten regelmatig middelen toegediend die de stolling van het bloed moeten remmen. Jaarlijks gebeurt dat vele honderduizenden keren.

Prof. Dr. H. C. Hemker, hoogleraar aan de Rijksuniversiteit Limburg, stelt in onderstaand artikel onder meer dat de unieke Nederlandse situatie is bereikt doordat de gegevens van fundamenteel onderzoek aangevuld konden worden met de gegevens van klinische research en toegepast in de medische praktijk.

Het onderzoek naar bloedstolling en antistolling gebeurt in ons land vooral aan de rijksuniversiteiten in Leiden en Maastricht (sinds 1975).

Zonder enige overdrijving kan gezegd worden dat het onderzoek naar de bloedstolling in Nederland altijd op een hoog peil gestaan heeft. Zo was het de Utrechtse hoogleraar Peekelharing (1841-1924) die de grondslag legde voor het stollingsschema dat nu nog alle schoolboekjes siert.

diensten. Dat zijn poliklinische centra van waaruit antitrombotische behandeling wordt gegeven door gecontroleerde toediening van stollingsremmende middelen. Voor het merendeel zijn dat stoffen (coumarinederivaten) die vitamine K tegenwerken. Omdat vitamine K nodig is voor de vorming van



Het schema wordt meestal toegeschreven aan Von Morawitz omdat hij het in een overzichtsartikel in 1904 zo samenvatte. De proeven die er aan ten grondslag lagen zijn voor het grootste deel van Peekelharing.

Het huidige stollingsonderzoek in Nederland stamt uit twee scholen, geleid door twee hoogleraren die beiden helaas reeds overleden zijn. De Amsterdamse kinderarts Dr. S. van Creveld (1894-1971) en de Utrechtse internist Dr. F. L. J. Jordan (1908-1971).

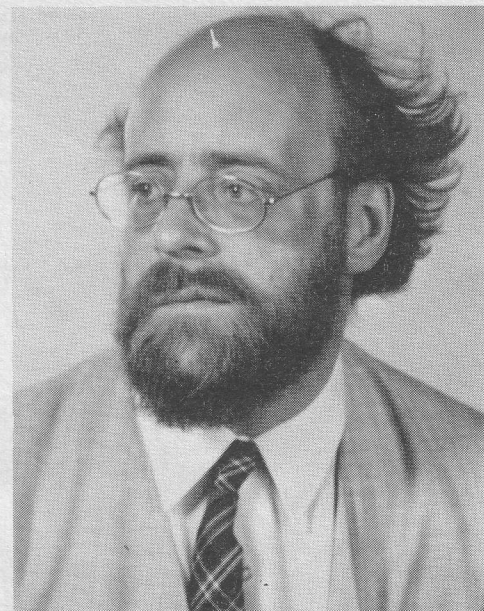
Van Creveld bestudeerde vooral de hemofilie A, een ziekte immers die zich bij kinderen manifesteert; al kunnen deze kinderen tegenwoordig, juist door de resultaten van het onderzoek, volwassen worden en een vrijwel normaal bestaan leiden. Het vele onderzoek dat er in Nederland gedaan wordt aan antihemofilie factor A (= factor VIII) en bloedplaatjes stamt, direct of indirect, uit Van Crevelds laboratorium. Jordan, de internist, was vooral geïnteresseerd in de ziekte bij uitstek van het latere leven: trombose op basis van atherosclerose met zijn gevolgen als hartinfarct, beroerte, bloeddoorstromingsstoornissen in de benen etc. Hij initieerde in Nederland de trombose-

protrombine (en enkele andere stollingsfactoren) in de lever heeft toediening van coumarinederivaten tot gevolg dat er minder protrombine in het bloed verschijnt. Daardoor kan er ook minder trombine ontstaan en stolt het bloed minder gemakkelijk. Hierdoor wordt tevens de trombose neiging onderdrukt en dat is juist de bedoeling.

De organisatie en kwaliteit van deze vorm van trombosebehandeling in Nederland is mondiaal uniek te noemen. Dat is bereikt doordat medici met wetenschappelijke belangstelling als Jordan en later Loeliger (Leiden) steeds de gegevens van basiswetenschappelijk onderzoek aan konden vullen met klinisch wetenschappelijk onderzoek en dan wisten te implementeren in de praktijk van de gezondheidszorg.

De aanleiding tot, zowel als de rechtvaardiging van het bloedstollingsonderzoek zoals dat door onze groep eerst te Leiden en sinds 1975 ook te Maastricht wordt verricht ligt dan ook bij de trombosebehandeling.

Trombose ontstaat door een ingewikkeld proces waaraan de vaatwand, de bloedplaatjes en de bloedstolling samen deelnemen. Een essentiële stap hierin is dat trombine, de



Prof. Dr. H. C. Hemker, 43 jaar, hoogleraar in de biochemie aan de Rijksuniversiteit Limburg te Maastricht, studeerde geneeskunde aan de Universiteit van Amsterdam. Na zijn artsexamen (1959) bewerkte hij een proefschrift over de oxydatieve phosphorylering bij Prof. Dr. E. C. Slater (1962). Na een periode in de kliniek van Prof. Dr. S. van Creveld werd hij biochemicus op de afdeling hemostase- en tromboseonderzoek van de interne kliniek van het Academisch Ziekenhuis Leiden. In 1968 werd hij lector in de biochemie van hart- en vaatziekten aan de Rijksuniversiteit aldaar. In 1972 tevens hoogleraar in de pathobiochemie van hart- en vaatziekten aan de Rijksuniversiteit aldaar. Sinds 1973 was hij verbonden aan de zogenaamde 'kernstaf' die de Medische Faculteit Maastricht tot stand bracht. Gasthoogleraar te Buffalo, USA (1968) en Buenos Aires, Argentinië (1972).

stof die uit protrombine ontstaat, en ook fibrinogeen doet stollen, een irreversibele verklontering van de bloedplaatjes (kleine bloedcellen) veroorzaakt die de kern vormt van het tromboseproces zowel als van de bloedstelping (bloedstelping = hemostase = het feit dat een wond ophoudt met bloeden). Bestrijding van het trombosegevaar brengt daarom automatisch het gevaar van bloeding met zich mee. De hele kunst van de trombosebehandeling met coumarinederivaten is het protrombinegehalte zo te laten dalen dat de trombose neiging sterk afneemt terwijl er nog geen hinderlijke bleedingsneiging optreedt. Dat kan, maar dan moet het protrombinegehalte tot 10% van het normale worden teruggebracht. Om dat te doen moet men in

het laboratorium nauwkeurig kunnen bepalen hoeveel protrombine een patiënt tijdens de behandeling nog in zijn plasma heeft. Dat bleek anno 1962 in de praktijk niet onbelangrijke problemen met zich mee te brengen en onze eerste opgave was om uit te vinden hoe dat kwam.

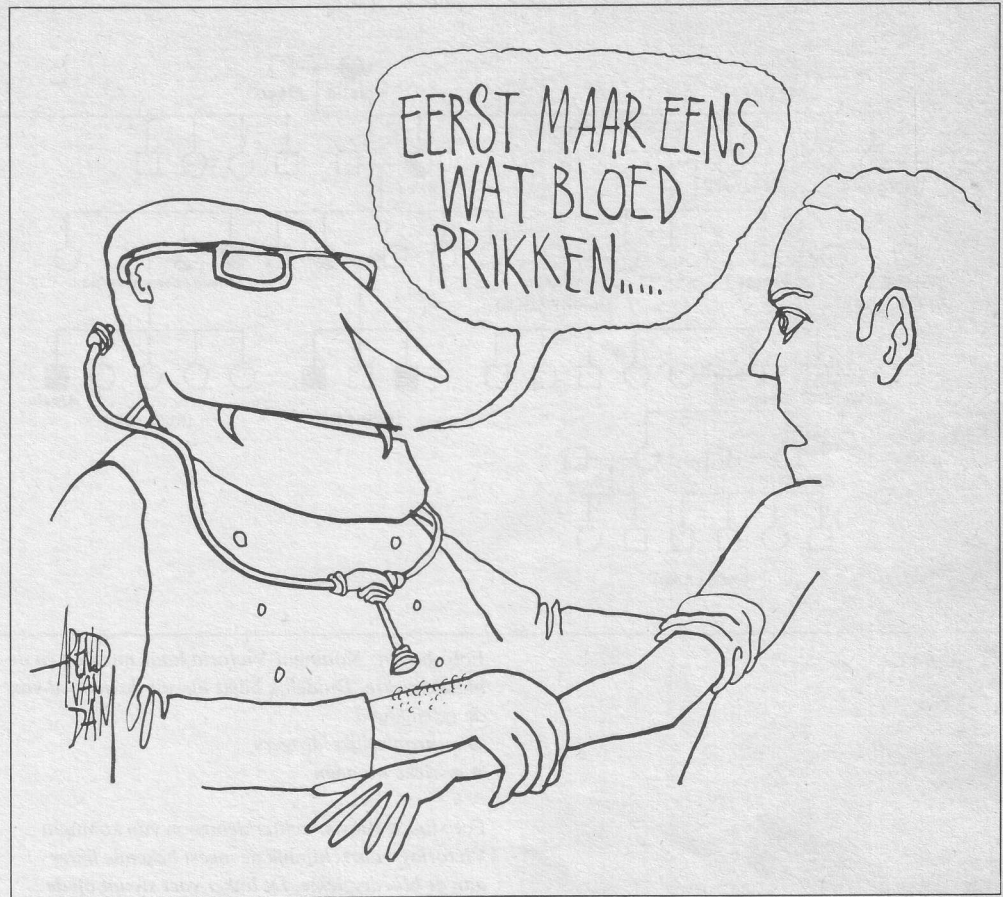
De werking van vitamine K en coumarines

Toen we later de oplossing eenmaal hadden bleek hij, zoals altijd, nogal eenvoudig te zijn. Iedereen wist al jaren dat coumarines het protrombineniveau doen dalen. Dat bleek echter niet het enige effect te zijn. Wij vonden dat er ook een nieuwe stof in het plasma bijkwam, en dat die direct remmend werkte op de bloedstolling. Het testsysteem bleek altijd de resultante van de verlaging van het protrombine *en* de verhoging van de remmer te meten, maar onder verschillende omstandigheden werkten die op een andere manier op elkaar in en daardoor waren verschillende testsystemen niet vergelijkbaar. Toen wij de oorzaak eenmaal kenden konden we deze complicatie de baas (1963).

Zo'n oplossing roept altijd weer nieuwe vragen op. Bijvoorbeeld: wat is die remmer voor een stof? Waar komt hij vandaan? Hoe komt hij in het plasma? Waarom werkt hij remmend? etc.

Het bleek dat de remmer een eiwit is dat erg veel op protrombine lijkt, maar er toch wezenlijk van verschilt door zijn gebrek aan stollingsactiviteit. Dat leidt bijna automatisch tot de vooronderstelling dat deze stof een voorstadium van protrombine moet zijn. Wij weten dat de levercellen protrombine maken. Dat is een vorm van eiwitsynthese, maar uit fundamenteel onderzoek over de eiwitsynthese was bekend dat vitamine K daarbij geen rol speelt. Waarschijnlijk moet dus een eiwit dat in de levercel ontstaat binnen die cel eerst nog onder invloed van vitamine K worden veranderd voordat het als volwaardig protrombine naar het bloed mag. Zodra vitamine K niet werkt komt het tussenprodukt in het bloed en dat is de remmer die wij waarnamen. Zowel het abnormale eiwit als het normale protrombine konden door ons geïsoleerd worden. Toch slaagde Stenflo (Zweden) er als eerste in (1972) om te bepalen wat het precieze chemische verschil tussen deze twee stoffen is.

Gewoon protrombine bevat glutaminezuren die een extra carboxylgroep hebben, terwijl abnormaal protrombine alleen normaal glutaminezuur heeft. Vitamine K helpt kenne-



lijk om die glutaminezuren van een extra carboxylgroep te voorzien. Inderdaad is het ons in de laatste jaren gelukt om geïsoleerd abnormaal protrombine in de reageerbuis door leverenzymen en vitamine K te laten omzetten in normaal protrombine (Vermeer). Dat is meer dan een academisch succesje, onder andere omdat het verdere mogelijkheden opent voor het bestuderen van nieuwe antistollingsmiddelen.

Het precies bepalen van stollingsfactoren

Gaan we terug naar 1963. Doordat we de complicaties van de bepaling van stollingsfactoren in het plasma onder de knie begonnen te krijgen werd het mogelijk het gehalte van deze factoren in het plasma met voldoende nauwkeurigheid te bepalen. Dat leidde tot een wereldwijd programma voor de standaardisering van bepalingen ten behoeve van antistollingstherapie (Loeliger) maar ook tot het precies bepalen van de antihemofilie factoren op basis waarvan eugenetische adviezen konden worden gegeven in families waar de bloederziekte voorkwam (Veltkamp); ook de therapie bij die ziekten kon worden verfijnd. Het werd mogelijk direct te

bepalen of een patiënt met een tekort aan stollingsfactoren een gebrek had aan vitamine K of bijvoorbeeld een ziekte van de levercellen. Onlangs konden we door gebruik te maken van diezelfde principes aantonen dat pasgeboren en ook te vroeg geboren baby's weliswaar weinig stollingsfactoren in het bloed hebben, maar dat dat beslist niet komt doordat ze een vitamine K tekort hebben (van Doorm). Het is gebruikelijk om te vroeg geboren baby's vitamine K injecties te geven maar dat blijkt dus tot de medische folklore te behoren. Gelukkig kan het ook niet echt kwaad. Wel bleek dat de pasgeborene een heparineachtige stollingsremmer in het bloed heeft. Wat dat voor de neonatale geneeskunde te betekenen heeft, moeten wij nog nader uitzoeken.

Een van de belangrijkste vragen die openbleef was: heeft het zin om patiënten die aan complicaties van atherosclerose lijden (hartinfarct bijvoorbeeld) een langdurige antistollingsbehandeling te geven? Studies uit Amerika, waar de kwaliteit van de laboratoriumbepalingen op stollingsgebied wonderlijkerwijze veel te wensen overliet, gaven

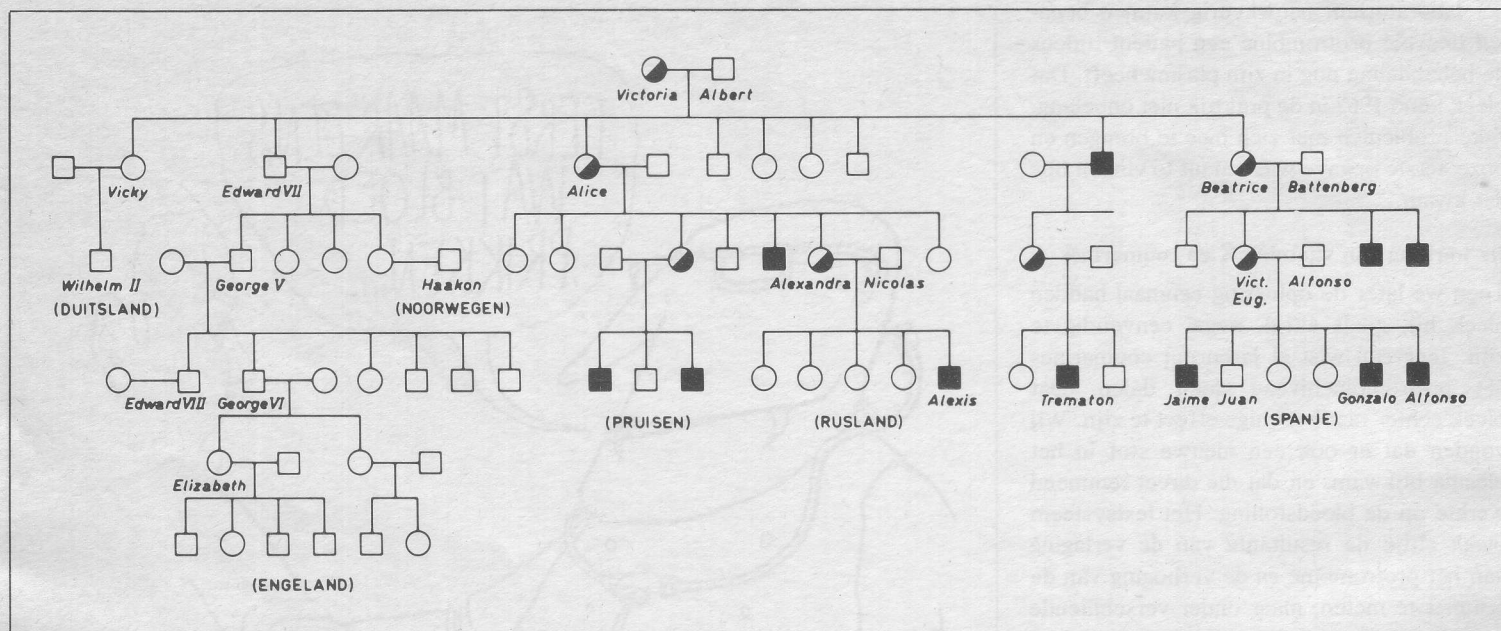


Foto boven: Koningin Victoria haar nazaten en de bloederziekte. Duidelijk blijkt hieruit de invloed van de erfelijkheid.

◐ = vrouwelijke dragers
■ = zieke mannen

Foto links: Alexis, achterkleinzoon van koningin Victoria; waarschijnlijk de meest bekende lijder aan de bloederziekte. De linker voet steunt op de trap omdat hij zijn linker knie niet geheel kon strekken als gevolg van herhaalde bloedingen in dit gewricht.



zeer dubieuze resultaten. Daarom was het van veel belang dat Loeliger en medewerkers konden laten zien dat onder Nederlandse omstandigheden (dat wil zeggen bij een goede trombosediens) deze therapie wel degelijk zinvol was! Als men niet nauwkeurig kan bepalen durft men niet ingrijpend genoeg te antistollen en dan helpt de therapie niet. Als men wel 'diep' antistolt kan men met een heel aanvaardbaar risico (één bloeding in 1000 à 2000 behandelingsjaren) een zinvolle behandeling geven.

Biochemisch onderzoek

Het bovenstaande legt sterk de nadruk op de medische aspecten van het stollingsonderzoek, maar dat is niet helemaal eerlijk. In wezen is het een onontwarbaar complex van medische en biochemische elementen. Biochemisch onderzoek zoals dit gericht op klinische problemen in nauwe samenwerking met dokters kan gebeuren, heeft twee aspecten. Ten eerste kan het dienstbaar gemaakt

worden aan diagnostiek en behandeling. Het nauwkeurig bepalen van stollingsfactoren is daarvan een voorbeeld, maar ook de moderne behandeling van de bloederziekte. Mensen met deze ziekte missen een bepaald bloedeiwit in hun plasma. Dat gaat maar om een paar milligram van een heel bepaald eiwit. Dat eiwit zit wel in normaal plasma, en door transfusie van zulk plasma kan men deze bloedingsneiging dan ook tijdelijk opheffen. Het is echter niet handig om vanwege die paar milligram ook alle andere bestanddelen van normaal plasma te geven. Dat is vaak veel meer dan de patiënt kan verdragen. De biochemicus kan, door gebruik te maken van eiwitscheidingstechnieken die paar milligram uit het plasma halen zodat ze in een paar milliliter vloeistof opgelost kunnen worden ingespoten. Dat geeft een veel eenvoudiger en veiliger behandelingswijze.

Aan de andere kant kan de biochemie echter ook profiteren van de kliniek. Fundamentele biochemische processen kunnen soms slechts ontrafeld worden door nauwkeurige waarnemingen bij zieke personen. Ik zal twee voorbeelden geven uit het gebied van de bloedstolling.

Wat in het schema vooraan in dit artikel wordt aangeduid als 'tromboplastine' is een enzym dat ontstaat in stollend bloed door de samenwerking van een negental bloedeiwitten. Dat dat zo is weten we alleen omdat er patiënten zijn die een van die eiwitten missen (de bovengenoemde bloeders). Hoe die verschillende eiwitten samenwerken kunnen



we slechts uitvinden door proeven te doen met plasma van die patiënten. Dan blijkt de stof die uiteindelijk protrombine in trombine omzet een tot dan toe onbekende vorm van enzym te zijn. Het bestaat niet uit één eiwit, maar wordt gevormd door twee verschillende eiwitmoleculen die naast elkaar aan een fosfolipide ('vet') bolletje geadsorbeerd worden.

Wij vonden dat in samenwerking met een groep Amerikaanse en een groep Engelse onderzoekers. Zo iets heeft in de biochemie belang voor het begrip van enzymsystemen aan celwanden en andere membranen. Kort daarna konden we aantonen dat iets dergelijks elders in het stollingsproces nog eens voorkomt. Onderzoek langs deze lijn voortgaand gaf onlangs weer inzicht in de rol van cholesterol in het stollingsproces (Zwaal, Tans).

Een tweede voorbeeld heeft te maken met de bloedstollende eigenschappen van sommige soorten staphylococci. Deze bacteriën, onder andere de verwekkers van de meeste steenpuisten, kunnen plasma laten stollen maar daar hebben zij wel protrombine voor nodig. Het bleek dat zij een eiwit afscheiden dat samen met protrombine een

trombineachtige werking heeft. Dit eiwit konden wij in zuivere vorm verkrijgen (Bas). Het blijkt dat het geen trombine afsplitst uit protrombine, maar dat het zich aan protrombine bindt zonder het te splitsen en dat het complex van die twee eiwitten fibrinogeen kan laten stollen.

Een dergelijke omzetting van een pro-enzym in een enzym zonder dat er chemische splitsingen bij optreden vermag biochemici op te winden. Mensen die niet in het vak zitten beginnen het meestal pas weer boeiend te vinden als er direct nut van kan worden aangetoond. Welnu, het staphylocoagulase kan worden gebruikt om abnormaal protrombine aan te tonen, om uit te maken welke staphylococci ziekteverwekkers zijn en welke niet, terwijl ook bepaalde stoffen die stolsels en trombi kunnen helpen oplossen volgens hetzelfde principe als de staphylocoagulase werken.

Maatschappelijke relevantie

Een ding is voor de onderzoeker van trombose en hemostase vrij gemakkelijk. Zolang nog meer dan de helft van de Nederlanders aan atherosclerose en trombose overlijdt kost het hem niet de minste moeite om aan te tonen dat wat hij doet relevant is voor de

volksgezondheid. Dat wil zeggen dat het hem gemakkelijk valt om aan doctorandus Modaal – die – in – de – politiek – is – gegaan, uit te leggen wat het nut is van zijn onderzoek.

Deze definitie van relevant is natuurlijk belachelijk maar in de praktijk wel vaak toepasbaar. Dat leidt helaas niet automatisch tot een optimaal nut voor de samenleving. De 'crazy scientist' die tientallen jaren geleden vond dat hij apeniercellen moest gaan kweken zou nogal wat moeilijkheden gehad hebben om uit te leggen dat hij iets relevant deed. Nu, achteraf, kan hij altijd aanvoeren dat als de apeniercelkweek er niet geweest was er ook geen polio vaccin was gekomen. Het moeilijke met relevantie van onderzoek is dat je vooraf zou moeten weten wat je er achteraf van mag vinden. Bij innoverend onderzoek weet je dat echter per definitie niet. Ook het feit dat je kunt uitleggen welk goed doel je voor ogen hebt blijkt slechts van beperkt nut.

Misschien moeten we het omgekeerd aanpakken. Er is onderzoek dat bewezen irrelevant is. Slecht onderzoek namelijk. Dat leidt altijd tot onbruikbare resultaten. Er zou veel geld op onderzoek bespaard kunnen worden als de kwaliteitseisen verhoogd worden. De resultaten van goed onderzoek worden altijd wel ergens toepasbaar. Teveel de nadruk leggen op directe toepasbaarheid ('relevantie-in-de-dagelijkse-zin-van-het-woord') bevordert het jagen naar goedkope succesjes of – het andere uiterste – het goud van de alchemist. Daardoor wordt het onderzoek juist minder efficiënt!

Ofschoon het tromboseonderzoek zijn belang voor de volksgezondheid zeer gemakkelijk kan aantonen mag het mijn inziens daaraan zijn gewicht niet zonder meer ontnemen. Veeleer moet er op gewezen worden dat hier klinici en chemici, dokters en basiswetenschappers, ongehinderd door discipline grenzen en in voortdurende wisselwerking, onderzoek van een zekere kwaliteit uitvoeren. Dat heeft dan soms zijn nut voor de medische praktijk en soms voor de wetenschap. Wij moeten maar hopen dat dergelijke probleemgerichte interdisciplinaire grensgebieden niet, bij het schaarser worden der middelen, als randgebieden van vakdisciplines worden beschouwd en van de middelen verstoken blijven.

Kopij ontvangen mei 1978